



(12)发明专利



(10)授权公告号 CN 104520263 B

(45)授权公告日 2016.11.09

(21)申请号 201380037572.0

(22)申请日 2013.05.17

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104520263 A

(43)申请公布日 2015.04.15

(30)优先权数据

61/648,534 2012.05.17 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.01.14

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/041687 2013.05.17

(87)PCT国际申请的公布数据

W02013/173779 EN 2013.11.21

(73)专利权人 基因泰克公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 T·雷马查克

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 封新琴

(51)Int.Cl.

C07C 67/313(2006.01)

C07C 269/06(2006.01)

C07C 271/22(2006.01)

(56)对比文件

CN 101578273 A,2009.11.11,

Stephen J.Davies et al..Structure-Activity Relationships of the Peptide Deformylase Inhibitor BB-3497: Modification of the Methylene Spacer and the P1" Side Chain.《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》.2003,第13卷 2709-2713.

Jomana Elaridi et al..An enantioselective synthesis of β 2-amino acid derivatives.《Tetrahedron: Asymmetry》.2005,第16卷1309-1319.

审查员 李虎强

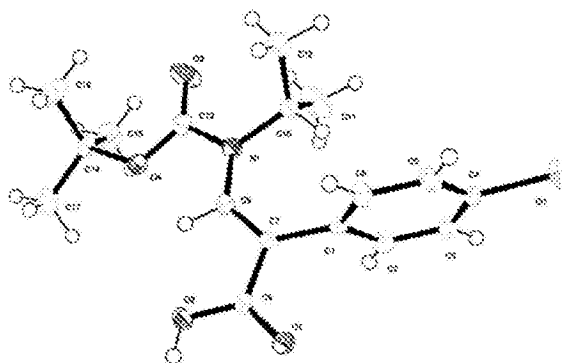
权利要求书3页 说明书18页 附图1页

(54)发明名称

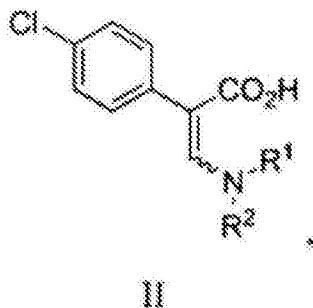
制备氨基酸化合物的方法

(57)摘要

本发明提供制备并纯化氨基酸化合物的新方法,所述氨基酸化合物适用于制备用于治疗疾病如癌症的AKT抑制剂,包括化合物(S)-2-(4-氯苯基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-3-(异丙氨基)丙-1-酮。

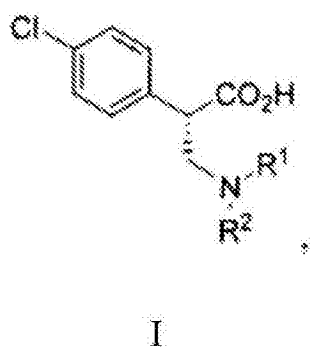


1. 一种方法,其包括还原式II化合物或其盐:



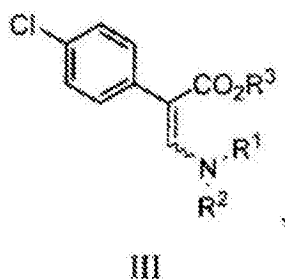
其中:

R¹和R²独立地为氢、C₁-C₁₂烷基或氨基保护基以形成式I化合物:



或其盐。

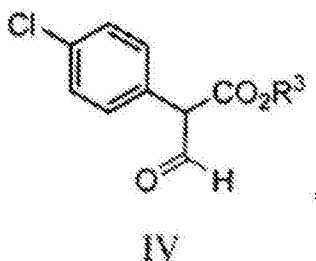
2. 如权利要求1所述的方法,其进一步包括使式III化合物或其盐水解:



其中:

R³是任选地取代的C₁-C₁₂烷基,以形成式II化合物或其盐。

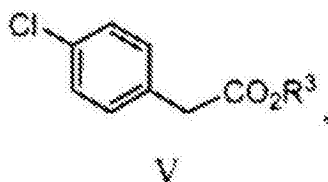
3. 如权利要求2所述的方法,其进一步包括使式IV化合物或其盐或互变异构体:



与NHR¹R²或其盐反应,以形成式III化合物或其盐。

4. 如权利要求3所述的方法,其中所述化合物NHR¹R²是NH₂(异丙基)。

5. 如权利要求3所述的方法,其进一步包括在碱性条件下使式V化合物或其盐:



与 HCO_2R^4 接触,其中 R^4 是任选地取代的 C_1 - C_{12} 烷基或其盐,以形成式IV化合物或其盐。

6.如权利要求5所述的方法,其中所述碱性条件包括选自氢氧化物或醇化物碱的碱。

7.如权利要求1至6中任一项所述的方法,其中 R^1 是氨基保护基。

8.如权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述氨基保护基选自乙酰基、三氟乙酰基、邻苯二甲酰亚胺基团、苄基、三苯基甲基、亚苄基、对甲苯磺酰基、对甲氧基苄基、叔-丁氧羰基、9-芴甲氧羰基和苄氧羰基。

9.如权利要求1至6中任一项所述的方法,其中 R^1 是叔-丁氧羰基并且 R^2 是异丙基。

10.如权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述还原包括使式II化合物或其盐与金属催化剂和氢气接触。

11.如权利要求10所述的方法,其中所述金属催化剂是钌、铑或钯催化剂。

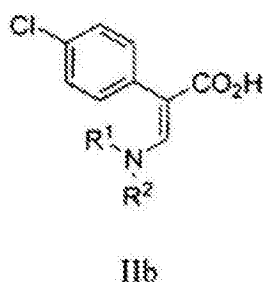
12.如权利要求10所述的方法,其中所述金属催化剂是 $[(S)\text{-BINAPRuCl}(\text{苯})]\text{Cl}$ 。

13.如权利要求1至6和11至12中任一项所述的方法,其中 R^2 是氨基保护基。

14.如权利要求1至6和11至12中任一项所述的方法,其中 R^2 是 C_1 - C_{12} 烷基。

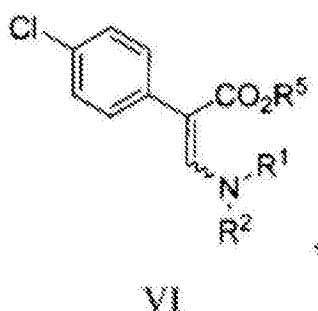
15.如权利要求1至6和11至12中任一项所述的方法,其中 R^2 是异丙基。

16.如权利要求1至6和11至12中任一项所述的方法,其中所述还原包括还原化合物式IIb或其盐:



以形成所述式I化合物或其盐。

17.一种式VI化合物:



或其盐,其中:

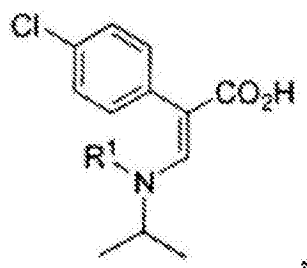
R^1 是氢或叔-丁氧羰基;

R^2 是 C_1 - C_{12} 烷基;并且

R^5 是氢或 C_1 - C_{12} 烷基。

18. 如权利要求17所述的化合物, 其中 R^1 是氢; R^2 是异丙基; 并且 R^5 是氢或乙基。

19. 如权利要求17所述的化合物, 其具有式VIb:



VIb

或其盐其中 R^1 是氢或叔丁氧羰基。

20. 如权利要求17或19所述的化合物, 其中 R^1 是叔丁氧羰基。

制备氨基酸化合物的方法

[0001] 发明优先权

[0002] 本申请要求2012年5月17日提交的美国临时申请号61/648534的优先权。所述临时申请的全部公开内容以引用方式并入本文。

技术领域

[0003] 本文公开制备并纯化供合成AKT激酶活性抑制剂的氨基酸化合物的方法。

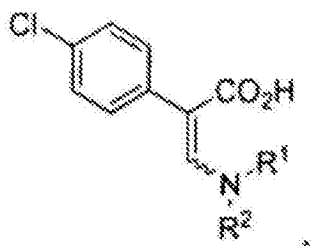
背景技术

[0004] 蛋白激酶B/Akt酶是在某些人肿瘤中过表达的一组丝氨酸/苏氨酸激酶。国际专利申请公布号W0 2008/006040和美国专利号8,063,050论述多种AKT抑制剂,包括化合物(S)-2-(4-氯苯基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-3-(异丙氨基)丙-1-酮(GDC-0068)。虽然在W0 2008/006040和美国专利号8,063,050中描述的方法适用于提供作为AKT蛋白激酶抑制剂的羟基化环戊[d]嘧啶化合物,但是需要替代或改进的方法,包括用于大规模制备这些化合物。

[0005] 发明简述

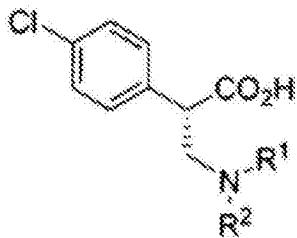
[0006] 本文公开制备、分离并纯化在本文中详述的化合物的方法。本文提供的化合物包括AKT蛋白激酶抑制剂、其盐和适用于制备这类化合物的中间体。

[0007] 一个方面包括一种方法,其包括还原式II化合物或其盐:



II

[0009] 其中R¹和R²在本文中定义以形成式I化合物:

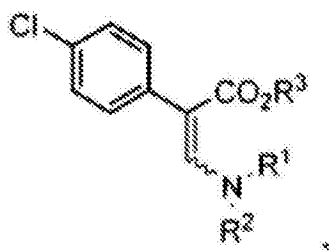


I

[0011] 或其盐。

[0012] 另一个方面包括一种方法,其包括水解式III化合物或其盐:

[0013]

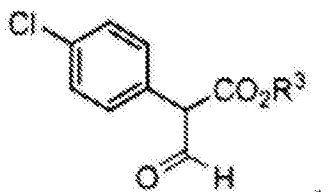


III

[0014] 其中 R^3 在本文中定义以形成式II化合物或其盐。

[0015] 另一个方面包括一种方法,其包括使式IV化合物或其盐或互变异构体:

[0016]

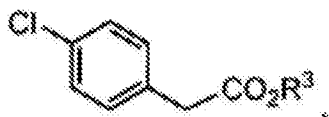


IV

[0017] 与 NHR^1R^2 或其盐反应,以形成式III化合物或其盐。

[0018] 另一个方面包括一种方法,其包括使式V化合物或其盐,

[0019]

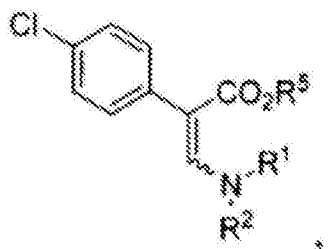


V

[0020] 与 HCO_2R^4 接触,其中 R^4 在本文中定义,以形成式IV化合物或其盐。

[0021] 另一个方面包括式VI化合物:

[0022]

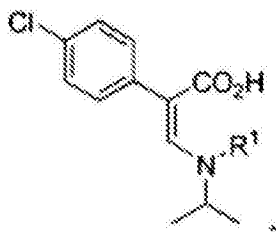


VI

[0023] 或其盐,其中 R^1 、 R^2 和 R^5 在本文中定义。

[0024] 另一个方面包括具有式VIa的化合物:

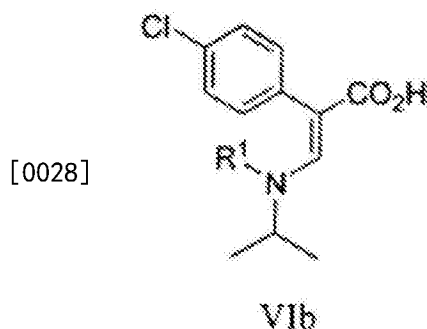
[0025]



VIa

[0026] 或其盐,其中R¹在本文中定义。

[0027] 另一个方面包括具有式VIb的化合物:



[0029] 或其盐,其中R¹在本文中定义。

[0030] 附图简述

[0031] 图1示出(E)-3-(叔-丁氧羰基(异丙基)氨基)-2-(4-氯苯基)丙烯酸的拆分单晶x-射线分析,其示为E-构型。

[0032] 发明详述

[0033] 现将详细地参考本发明的某些实施方案,其实例在所附的结构和式中示出。虽然将会结合所列举的实施方案来描述本发明,但应理解的是,不希望将本发明局限于那些实施方案。相反地,本发明意欲涵盖所有替代方案、修改方案和等价方案,它们均可包括在如由权利要求书所界定的本发明的范围之内。在一篇或多篇并入的文献和类似材料与本申请(包括但不限于定义的术语、术语用法、描述的技术等)不同或矛盾的情况下,以本申请为准。

[0034] “酰基”意指由式-C(O)-R表示的含有取代基的羰基,其中R是氢、烷基、环烷基、杂环基、环烷基取代的烷基或杂环基取代的烷基,其中烷基、烷氧基、环烷基和杂环基独立地任选地取代并且如本文定义。酰基包括烷酰基(例如,乙酰基)、芳酰基(例如,苯甲酰基)和杂芳酰基(例如吡啶酰基)。

[0035] 如本文使用的术语“烷基”是指一个至十二个碳原子,并且在另一个实施方案中一个至六个碳原子的饱和直链或支链一价烃基团,其中烷基可任选地独立地被一个或多个本文所描述的取代基取代。烷基的实例包括但不限于甲基(Me, -CH₃)、乙基(Et, -CH₂CH₃)、1-丙基(n-Pr, 正丙基, -CH₂CH₂CH₃)、2-丙基(i-Pr, i-丙基, -CH(CH₃)₂)、1-丁基(n-Bu, 正-丁基, -CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-甲基-1-丙基(i-Bu, i-丁基, -CH₂CH(CH₃)₂)、2-丁基(s-Bu, s-丁基, -CH(CH₃)CH₂CH₃)、2-甲基-2-丙基(t-Bu, t-丁基, -C(CH₃)₃)、1-戊基(正-戊基, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-戊基(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃)、3-戊基(-CH(CH₂CH₃)₂)、2-甲基-2-丁基(-C(CH₃)₂CH₂CH₃)、3-甲基-2-丁基(-CH(CH₃)CH(CH₃)₂)、3-甲基-1-丁基(-CH₂CH₂CH(CH₃)₂)、2-甲基-1-丁基(-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃)、1-己基(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-己基(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃)、3-己基(-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃))、2-甲基-2-戊基(-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃)、3-甲基-2-戊基(-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃)、4-甲基-2-戊基(-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂)、3-甲基-3-戊基(-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂)、2-甲基-3-戊基(-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂)、2,3-二甲基-2-丁基(-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂)、3,3-二甲基-2-丁基(-CH(CH₃)C(CH₃)₃)、1-庚基、1-辛基等。

[0036] 如本文使用的术语“烯基”是指一个至十二个碳原子,并且在另一个实施方案中一个至六个碳原子的直链或支链饱和二价烃基团,其中亚烃基可任选地独立地被一个或多个

本文所描述的取代基取代。实例包括但不限于亚甲基、乙烯、丙烯、2-甲基丙烯、戊烯等。

[0037] 如本文使用的术语“烯基”是指具有至少一个不饱和位点(即碳-碳 sp^2 双键)的两个至十二个碳原子并且在另一个实施方案中两个至六个碳原子的直链或支链一价烃基,其中所述烯基可任选独立地被一个或多个本文所描述的取代基取代,并且包括具有“顺式”和“反式”取向或者“E”和“Z”取向的基团。实例包括但不限于亚乙基或乙烯基($-\text{CH}=\text{CH}_2$)、烯丙基($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)、1-丙烯基、1-丁烯-1-基、1-丁烯-2-基等。

[0038] 如本文使用的术语“炔基”是指具有至少一个不饱和位点(即碳-碳 sp 三键)的两个至十二个碳原子并且在另一个实施方案中两个至六个碳原子的直链或支链一价烃基,其中所述炔基可任选独立地被一个或多个本文所描述的取代基取代。实例包括但不限于:乙炔基($-\text{C}\equiv\text{CH}$)和丙炔基(炔丙基, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$)。

[0039] 术语“烷氧基”是指由式-OR表示的直链或支链一价基团,式中R是烷基、烯基、炔基或环烷基,其可如本文所定义被进一步任选取代。烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、一、二和三氟甲氧基和环丙氧基。

[0040] “氨基”意指任选地取代的伯(即, $-\text{NH}_2$)、仲(即, $-\text{NRH}$)、叔(即, $-\text{NRR}$)和季(即, $-\text{N}^+\text{RRR}$)胺,其中R独立地为烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、环烷基取代的烷基或杂环基取代的烷基,其中烷基、烷氧基、环烷基和杂环基如本文定义。特定仲和叔胺是烷基胺、二烷基胺、芳基胺、二芳基胺、芳烷基胺和二芳烷基胺,其中烷基和芳基如在本文中定义并且独立地任选地取代。特定仲和叔胺是甲胺、乙胺、丙胺、异丙胺、苯胺、苄胺二甲胺、二乙胺、二丙胺和二异丙胺。

[0041] 如本文使用的术语“环烷基”、“碳环”、“碳环基”和“碳环”可互换使用并且是指具有三个至十二个碳原子,并且在另一个实施方案中三个至八个碳原子的饱和或部分不饱和和环状烃基团。术语“环烷基”包括单环和多环(例如,双环和三环)环烷基结构,其中多环结构任选地包括稠合至饱和、部分不饱和或芳族环烷基或杂环的饱和或部分不饱和和环烷基环。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基等。双环碳环包括具有布置例如为二环[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]系统,或为桥接系统如二环[2.2.1]庚烷、二环[2.2.2]辛烷和二环[3.2.2]壬烷的7至12个环原子的碳环。环烷基可任选独立地被一个或多个本文所描述的取代基取代。

[0042] 如本文使用的术语“芳基”是指通过从母体芳族环系统的单一碳原子上去除一个氢原子得到的6-20个碳原子的一价芳族烃基。芳基包括双环基团,所述双环基团包括稠合至饱和、部分不饱和环或芳族碳环或杂环的芳族环。示例性芳基包括但不限于从苯、萘、蒽、联苯、茚、茚满、1,2-二氢萘、1,2,3,4-四氢萘等衍生的基团。芳基可任选独立地被一个或多个本文所描述的取代基取代。

[0043] 如本文使用的术语“杂环”、“杂环基”和“杂环”可互换使用并且是指3至12员环原子的饱和或部分不饱和碳环基团,其中至少一个环原子是独立地选自氮、氧和硫的杂原子,其余环原子是C,其中一个或多个环原子可任选地独立地被一个或多个以下所描述的取代基取代。一个实施方案包括3至7员环原子的杂环,其中至少一个环原子是独立地选自氮、氧和硫的杂原子,其余环原子是C,其中一个或多个环原子可任选地独立地被一个或多个以下所描述的取代基取代。基团可为碳基团或杂原子基团。术语“杂环”包括杂环烷氧基。“杂环”还包括其中杂环基团与饱和、部分不饱和或芳族碳环或杂环稠合的基团。杂环的实例包括

但不限于吡咯烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢哌喃基、二氢哌喃基、四氢硫哌喃基、哌啶基、吗啉基、硫吗啉基、氧硫杂环己烷基、哌嗪基、高哌嗪基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、高哌啶基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、氧氮杂卓基、二氮杂卓基、硫氮杂卓基、2-吡咯烷基、3-吡咯烷基、二氢吲哚基、2H-哌喃基、4H-哌喃基、二恶烷基、1,3-二氧戊环基、吡唑啉基、二噻烷基、二硫戊环基、二氢哌喃基、二氢噻吩基、二氢呋喃基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、3-氮双环[3.1.0]己基、3-氮双环[4.1.0]庚基、氮双环[2.2.2]己基、3H-吲哚基、喹啉基和N-吡啶基脒。螺部分也包括在此定义的范围内。杂环可为C连接型或N连接型，只要这种连接型是可能的。例如，衍生自吡咯的基团可以是吡咯-1-基(N连接型)或吡咯-3-基(C连接型)。另外，衍生自咪唑的基团可以是咪唑-1-基(N连接型)或咪唑-3-基(C连接型)。其中2个环碳原子以氧代(=O)部分取代的杂环基团的实例是异吲哚啉-1,3-二酮基和1,1-二氧化-硫吗啉基。在本文中的杂环基团任选地独立地被一个或多个本文所描述的取代基取代。

[0044] 如本文使用的术语“杂芳基”是指5、6或7员环的一价芳基并且包括含有独立地选自氮、氧和硫的至少一个杂原子的具有5至10个原子的稠环系统(其中至少一个是芳族)。杂芳基的实例包括但不限于吡啶基、咪唑基、咪唑并吡啶基、噻啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异恶唑基、噻唑基、恶唑基、异噻唑基、吡咯基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、噌啉基、吲唑基、吲嗪基、酞嗪基、哒嗪基、三嗪基、异吲唑基、蝶啶基、嘌呤基、恶二唑基、三唑基、噻二唑基、呋咱基、苯并呋咱基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并恶唑基、喹啉基、喹喔啉基、茶啶基和呋喃并吡啶基。螺部分也包括在此定义的范围内。杂芳基可任选地独立地被一个或多个本文所描述的取代基取代。

[0045] “离去基团”是指在化学反应中从第一反应物移置的化学反应中的第一反应物的一部分。离去基团的实例包括但不限于氢、卤素、羟基、巯基、氨基(例如-NRR,其中R独立地为烷基、烯基、炔基、环烷基、苯基或杂环基并且R独立地任选地被取代)、甲硅烷基(例如-SiRRR,其中R独立地为烷基、烯基、炔基、环烷基、苯基或杂环基并且R独立地任选地被取代)、-N(R)OR(其中R独立地为烷基、烯基、炔基、环烷基、苯基或杂环基并且R独立地任选地被取代)、烷氧基(例如-OR,其中R独立地为烷基、烯基、炔基、环烷基、苯基或杂环基并且R独立地任选地被取代)、硫醇基团(例如-SR,其中R独立地为烷基、烯基、炔基、环烷基、苯基或杂环基并且R独立地任选地被取代)、磺酰氧基(例如-OS(O)₁₋₂R,其中R独立地为烷基、烯基、炔基、环烷基、苯基或杂环基并且R独立地任选地被取代)、氨基磺酸盐基团(例如-OS(O)₁₋₂NRR,其中R独立地为烷基、烯基、炔基、环烷基、苯基或杂环基并且R独立地任选地被取代)、氨基甲酸盐基团(例如-OC(O)₂NRR,其中R独立地为烷基、烯基、炔基、环烷基、苯基或杂环基并且R独立地任选地被取代)、和碳酸盐基团(例如-OC(O)₂RR,其中R独立地为烷基、烯基、炔基、环烷基、苯基或杂环基并且R独立地任选地被取代)。示例性磺酰氧基包括但不限于烷基磺酰氧基(例如甲基磺酰氧基(甲基磺酸盐基团)和三氟甲磺酰氧基(三氟甲磺酸盐基团))和芳基磺酰氧基(例如对-甲苯磺酰氧基(甲苯磺酸盐基团)和对-硝基磺酰氧基(硝基苯磺酸盐基团))。离去基团的其它实例包括取代和未取代的氨基,如氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羟基氨基、烷氧基氨基、N-烷基-N-烷氧基氨基、酰氨基、磺酰基氨基等。

[0046] 如本文使用的“氨基保护基”是指通常用于在对于其它官能团执行的反应期间保持氨基避免反应的基团。这类保护基团的实例包括氨基甲酸盐、酰胺、烷基和芳基、亚胺,以

及可去除以再生所需胺基的许多N杂原子衍生物。特定氨基保护基是Ac(乙酰基)、三氟乙酰基、邻苯二甲酰亚胺、Bn(苄基)、Tr(三苯基甲基或三苯甲基)、亚苄基、对甲苯磺酰基、Pmb(对甲氧基苄基)、Boc(叔-丁氧羰基)、Fmoc(9-芴甲氧羰基)和Cbz(苄氧羰基)。一个实例包括Ac(乙酰基)、三氟乙酰基、邻苯二甲酰亚胺、Bn(苄基)、Tr(三苯基甲基或三苯甲基)、亚苄基、对甲苯磺酰基、Pmb(对甲氧基苄基)、Fmoc(9-芴甲氧羰基)和Cbz(苄氧羰基)。这些基团的其它实例发现于:Wuts, P.G.M.和Greene, T.W. (2006) *Frontmatter*, 于Greene's *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第四版, John Wiley&Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA。术语“受保护的氨基”是指以上述氨基保护基之一来取代的氨基。

[0047] 如本文使用的术语“取代”意指其中至少一个氢原子以取代基置换的任何上述基团(例如, 烷基、亚烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂环基和杂芳基)。在氧代取代基(“-O”)的情况下, 两个氢原子被置换。在本发明上下文中, “取代基”包括但不限于卤素、羟基、氧代、氰基、硝基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、烷基、烯基、炔基、环烷基、烷氧基、取代烷基、硫代烷基、卤代烷基(包括全卤代烷基)、羟烷基、氨基烷基、取代烯基、取代炔基、取代环烷基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代杂芳基、杂环、取代杂环、 $-NR^eR^f$ 、 $-NR^eC(-O)R^f$ 、 $-NR^eC(-O)NR^eR^f$ 、 $-NR^eC(-O)OR^f$ 、 $-NR^eSO_2R^f$ 、 $-OR^e$ 、 $-C(-O)R^e-C(-O)OR^e$ 、 $-C(-O)NR^eR^f$ 、 $-OC(-O)NR^eR^f$ 、 $-SR^e$ 、 $-SOR^e$ 、 $-S(-O)_2R^e$ 、 $-OS(-O)_2R^e$ 、 $-S(-O)_2OR^e$ 、其中 R^e 和 R^f 相同或不同并且独立地为氢、烷基、取代烷基、烯基、取代烯基、炔基、取代炔基、环烷基、取代环烷基、芳基、取代芳基、杂芳基、取代杂芳基、杂环、取代杂环。

[0048] 如本文使用的术语“卤代”或“卤素”意指氟代、氯代、溴代或碘代。

[0049] 如本文使用的术语“a”意指一个或多个。

[0050] 在本文中提及“约”值或参数包括(并且描述)针对值或参数本身的实施方案并且在一个实施方案中包括给定值的加上或减去20%。例如, 对“约X”的描述包括对“X”的描述。

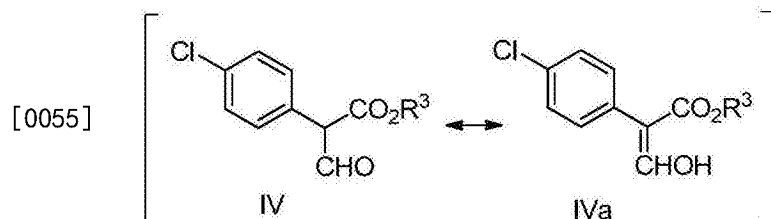
[0051] “药学上可接受的盐”包括酸加成盐和碱加成盐两者。其它示例性盐包括但不限于硫酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、草酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟碱酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、丹宁酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、杰提斯纳特酸(gentisinate)、延胡索酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、蔗糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对-甲苯磺酸盐、以及双羟萘酸盐(即1,1'-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘甲酸盐))盐。药学上可接受的盐可涉及夹杂另一分子, 如乙酸盐离子、琥珀酸盐离子或其它抗衡离子。抗衡离子可以是使母体化合物上的电荷稳定的任何有机或无机部分。

[0052] “药学上可接受的酸加成盐”是指保持游离碱的生物有效性和性质并且并非生物学或在其它方面不合需要的那些盐, 其与无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、碳酸、磷酸等形成, 并且有机酸可选自脂族、环脂族、芳族、芳脂族、杂环、羧酸和磺酸类的有机酸如甲酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、葡萄糖酸、乳酸、丙酮酸、草酸、苹果酸、顺丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、柠檬酸、天门冬氨酸、抗坏血酸、谷氨酸、邻氨基苯甲酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、双羟萘酸、苯乙酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。

[0053] “药学上可接受的碱加成盐”包括从无机碱衍生的盐包括(例如)钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝盐等。具体来说, 碱加成盐是铵、钾、钠、钙和镁盐。从药学上可接受的有机无毒碱衍生的盐包括以下盐: 伯、仲和叔胺、取代胺包括天然发生的取代胺、环胺和阳离

子交换树脂,如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二乙氨基乙醇、缓血酸胺、二环己基胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡碱、普鲁卡因、哈胺、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、多胺树脂等。具体来说,有机无毒碱是异丙胺、二乙胺、乙醇胺、缓血酸胺、二环己基胺、胆碱和咖啡碱。

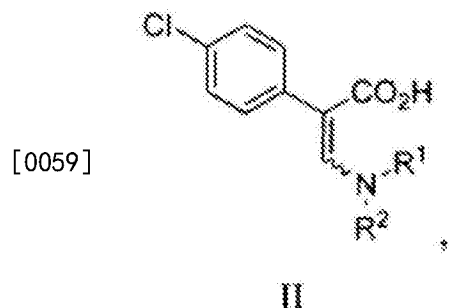
[0054] 术语“互变异构体”或“互变异构形式”是指可经由低能量屏障来互相转化的不同能量的结构异构体。举例来说,质子互变异构体(也称为质子移变互变异构体)包括经由质子迁移的互相转化,如酮-烯醇和亚胺-烯胺异构化。原子价互变异构体包括通过使一些键合电子重组来互相转化。本文描述的互变异构体的一个实例包括以下式IV和IVa化合物的两个互变异构体。



[0056] 额外特定互变异构体包括2-(4-氯苯基)-3-羟基丙烯酸乙酯和2-(4-氯苯基)-3-氧代丙酸乙酯。

[0057] 本发明化合物,除非另外指示,包括只在存在一种或多种同位素富集原子上不同的化合物。举例来说,其中一个或多个氢原子置换为氘或氚,或一个或多个碳原子置换为 ^{13}C 或 ^{14}C 碳原子,或一个或多个氮原子置换为 ^{15}N 氮原子,或一个或多个硫原子置换为 ^{33}S 、 ^{34}S 或 ^{36}S 硫原子,或一个或多个氧原子置换为 ^{17}O 或 ^{18}O 氧原子的本发明化合物在本发明范围内。

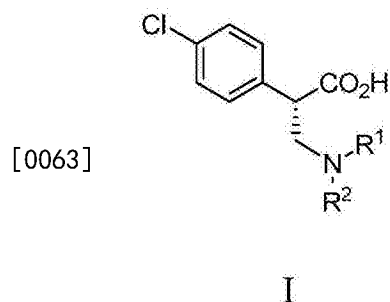
[0058] 一个方面包括一种方法,其包括还原式II化合物或其盐:



[0060] 其中:

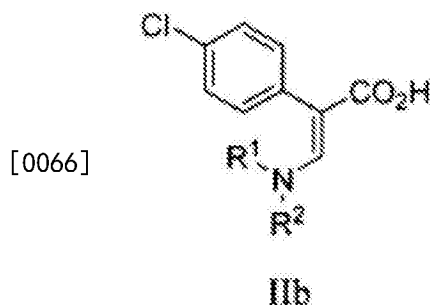
[0061] R^1 和 R^2 独立地为氢、 C_1 - C_{12} 烷基或氨基保护基;

[0062] 以形成式I化合物:

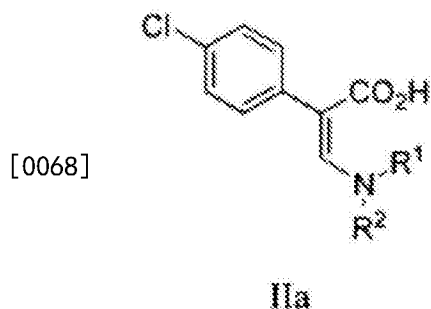


[0064] 或其盐。

[0065] 在某些实施方案中,还原式II化合物的方法包括还原化合物式IIb或其盐以形成式I化合物或其盐:



[0067] 在某些实施方案中,还原式II化合物的方法包括还原化合物式IIa或其盐以形成式I化合物或其盐:



[0069] 在式II、IIa或IIb的某些实施方案中, R^1 是异丙基并且 R^2 是氨基保护基,例如,Boc基团。

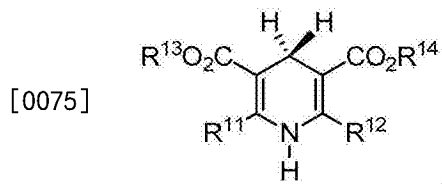
[0070] 在某些实施方案中,还原包括使式II、IIa或IIb化合物或其盐与还原剂接触。

[0071] 还原剂(例如,用于制备式I化合物)包括能够还原烯烃的还原剂。在一个实施方案中,还原剂包括金属氢化物(例如,氢化硼、氢化铝或氢化锂/铝或烷氧基或硫代烷基氢化铝锂,如 $LiAlH(OR)_3$ 其中R独立地为烷基,例如 $LiAlH(OMe)_3$ 、 $LiAlH(SMe)_3$ 或 $LiAlH(Otbutyl)_3$)还原剂。

[0072] 在另一个实施方案中,还原剂促进不对称还原(例如,式II、IIa或IIb烯烃还原成式I)。还原剂可含有一种或多种化合物或组分,如在能够氢或氢化物转移的试剂结合促进或引导氢或氢化物转移反应的立体选择性的剂,例如,立体选择性催化剂或酶来使用时。因此,在一方面,还原剂包括立体选择性还原剂,包括能够氢或氢化物转移的剂和促进或引导氢或氢化物转移反应的立体选择性的剂。在一方面,促进或引导氢或氢化物转移反应的立体选择性的剂包括过渡金属催化剂。在一方面,促进或引导氢或氢化物转移反应的立体选择性的剂包括酶。

[0073] 在某些实施方案中,还原剂包括金属催化剂和氢来源。在某些实施方案中,金属催化剂包括钌、铑或钯催化剂。在某些实施方案中,金属催化剂包括[(S)-BINAPRuCl(苯)]Cl。

[0074] 氢来源包括氢气,以及用于转移氢化反应的其它来源,包括水(任选地与甲酸或乙酸盐如甲酸钠)、二酰亚胺、肼(或水合肼)、醇如甲醇、乙醇和异丙醇、环烯烃如环己烯、环己二烯、二氢化萘和二氢化蒽、有机酸(任选地与胺如三甲胺或三乙胺)如甲酸、乙酸或磷酸,硅烷如 $HSiR_3$ (其中R独立地为烷基,如 $HSiMe_3$ 和 $HSiEt_3$)、NADH、NADPH、FADH₂、铵盐如甲酸铵和氯化铵,和Hantzsch酯如下式的那些酯:



[0076] 其中 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 独立地为烷基(在某些实例中: R^{11} 和 R^{12} 为甲基并且 R^{13} 和 R^{14} 为乙基; R^{11} 和 R^{12} 为甲基并且 R^{13} 和 R^{14} 为丁基; R^{11} 为甲基, R^{12} 为异丙基并且 R^{13} 和 R^{14} 为甲基; R^{11} 和 R^{12} 为甲基, R^{13} 为甲基并且 R^{14} 为叔丁基; R^{11} 和 R^{12} 为甲基并且 R^{13} 和 R^{14} 为甲基; R^{11} 和 R^{12} 为甲基并且 R^{13} 和 R^{14} 为异丁基; R^{11} 和 R^{12} 为甲基并且 R^{13} 和 R^{14} 为烯丙基。

[0077] 在某些实施方案中,式II、IIa或IIb化合物或其盐与还原剂反应以提供式I化合物或其盐通过催化还原反应来执行,其中催化剂包括金属催化剂如钌催化剂、铑催化剂或钯催化剂以产生一个或多个手性中心。金属催化剂的实例包括但不限于 RuL_3X (其中X是卤素,例如,Cl)或 RhL_3Cl ,其中L是膦配体,如 PR_3 ,其中R独立地为烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基或杂环基,并且其中R独立地任选地取代,如 $[RhCl(PPh_3)_3]$ 。

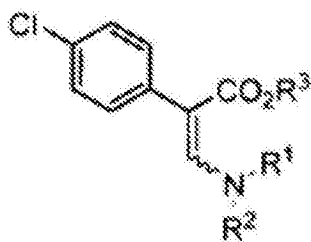
[0078] 金属催化剂的配体的实例包括但不限于DIOP、DIPAMP、BINAP、To1BINAP、XylBINAP、BPPFOH、BPPM、BICHEP、BPPFOH、BICHHEP、BIPHEP、BIPHEMP、MeO-BIPHEP、MOD-DIOP、CyDIOP、BCPM、MCCPM、NORPHOS、PYRPHOS(DEGUPHOS)、BDPP(SKEWPHOS)、Me-DuPhos、Et-DuPhos、iPr-DuPhos、Me-BPE、Et-BPE、iPr-BPE、o-Ph-HexaMeO-BIPHEP、RoPHOS、KetalPhos、BASPPhos、Me-PennPhos、BINAPHANE、BICP、DIOP、BDPMI、T-Phos、SK-Phos、EtTRAP、PrTRAP、PrTRAP、BuTRAP、PhTRAP、Josiphos、PPF-tBu₂、Xyliphos、FerroPHOS、FERRIPHOS、TaniaPhos、f-KetalPhos、Et-FerroTANE、t-Bu-BISP、Ad-BisP、Cy-BisP、t-Bu-MiniPhos、Cy-MiniPhos、iPr-MiniPhos、TangPhos、BIPNOR、Binapine、不对称的BisP、[2,2]PHANEPHOS、Ph-o-NAPHOS、spirOP、BINAPO、Ph-o-BINAPO、DIMOP,和在Chi, Y等人, Modern Rhodium-Catalyzed Organic Reactions, Ed. Evans, P.A., Wiley, 2005, 第1章中描述的其它配体。金属催化剂的实例包括但不限于[(S)-BINAPRuCl(苯)]Cl、[(R,R)TsDACH Ru(对甲基)]Cl和[(R,R)Teth-TsDPEN RuCl]或(R,R)ME₂NSO₂DPEN与 $[RhCp^*Cl_2]_2$ 。在另一个实例中,催化剂是异质氢化催化剂例如碳载钯或氧化铝载钯。在一个实例中,催化剂是5%Pd/C型A405038或5%Pd/Al₂O₃型A302011以产生顺式异构体。其它合适催化剂可例如基于所需立体选择性、反应速率和转换来筛选而得到识别。还原剂可包括任何合适氢来源或氢化物来源,如甲酸或硼还原剂或氢气体。

[0079] 在一些实施例中,氢来源与包括镁、钠、钌(II)、铑(III)、铱(III)、镍、铂、钯或其组合的金属催化剂组合来使用。

[0080] 另一个方面包括根据包括还原式II、IIa或IIb化合物或其盐的方法来产生式I化合物或其盐。

[0081] 另一个实施方案包括一种方法,其包括水解式III化合物或其盐:

[0082]



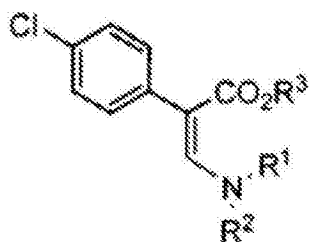
III

[0083] 其中：

[0084] R³是任选地取代的C₁-C₁₂烷基以形成式II化合物或其盐。

[0085] 在某些实施方案中，使式III化合物或其盐水解以形成式II化合物或其盐的方法包括使式IIIa化合物或其盐水解。

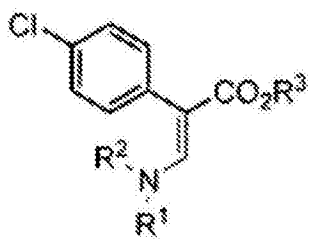
[0086]



IIIa

[0087] 在某些实施方案中，使式III化合物或其盐水解以形成式II化合物或其盐的方法包括使式IIIb化合物或其盐水解。

[0088]

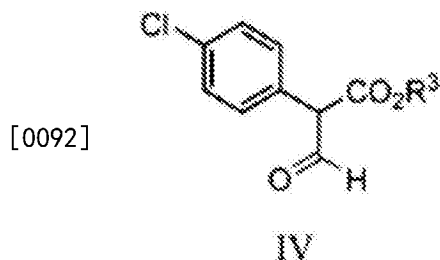


IIIb

[0089] 在某些实施方案中，使式III化合物或其盐水解以形成式II化合物或其盐的方法包括使式III化合物或其盐与水性碱接触。水性碱包括例如碱与水的混合物。用于水解的碱包括氢氧化物碱。用于水解的氢氧化物碱的实例包括氢氧化钠、氢氧化钾和氢氧化铵。水解反应任选地进一步包括共溶剂以促进反应，包括醚如四氢呋喃和MTBE，和醇如甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇和叔丁醇和其组合。在某些实施方案中，水解反应在醚、醇和水的混合物中，例如，THF、甲醇和水的混合物中进行（例如，各自相等体积份的混合物）。

[0090] 另一个方面包括根据包括使式III化合物或其盐水解的方法来产生的式II化合物或其盐。

[0091] 另一个实施方案包括一种方法，其包括使式IV化合物或其盐或互变异构体：

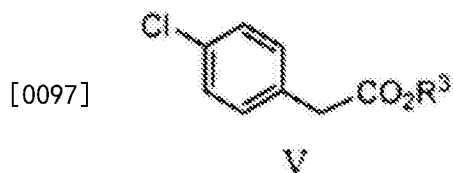


[0093] 与 $\text{-NHR}^1\text{R}^2$ 或其盐反应,以形成式III化合物或其盐。

[0094] 在某些实施方案中,化合物 $\text{-NHR}^1\text{R}^2$ 是 $\text{-NH(C}_1\text{-C}_{12}\text{烷基)}$ 。在某些实施方案中,化合物 $\text{-NHR}^1\text{R}^2$ 是 NH_3 或其盐。在某些实施方案中,化合物 $\text{-NHR}^1\text{R}^2$ 是 NH_3 的盐选自甲酸盐、碳酸盐、氢氧化物、乙酸盐、溴化物、氨基甲酸盐、硫酸盐、氯化物、氟化物、硝酸盐、磷酸盐和硫代硫酸盐。在某些实施方案中,化合物 $\text{-NHR}^1\text{R}^2$ 是甲铵。在某些实施方案中,化合物 $\text{-NHR}^1\text{R}^2$ 是 -NH(异丙基) 。

[0095] 另一个方面包括根据包括使式IV化合物或其盐或互变异构体与 $\text{-NHR}^1\text{R}^2$ 或其盐反应的方法来产生的式III化合物或其盐。

[0096] 另一个实施方案包括一种方法,其包括在碱性条件下使式V化合物或其盐:



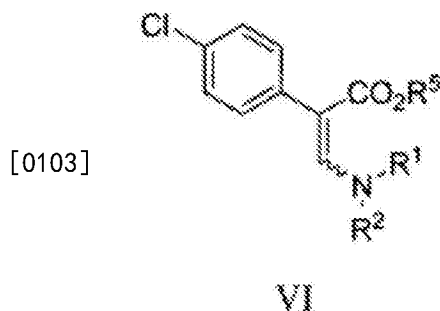
[0098] 与 HCO_2R^4 接触,其中 R^4 是任选地取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基或其盐,以形成式IV化合物或其盐。

[0099] 在某些实施方案中, R^4 是 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。在某些实施方案中, R^4 是乙基。

[0100] 在某些实施方案中,碱性条件包括非亲核碱。在某些实施方案中,碱包括氢氧化物、醇化物、烷基锂碱或酰胺锂碱。在某些实施方案中,碱包括二异丙基氨基锂、*t*-丁基锂、*t*-丁氧化钠、*t*-丁氧化钾、*t*-丁氧化铵、氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化铵。在某些实施方案中,碱包括*t*-丁氧化钾。在某些实施方案中,碱性条件进一步包括溶剂如极性溶剂,其选自醇、醚、酰胺或其它合适溶剂或其组合。举例来说,使用醚或醇溶剂,如乙醚、MTBE、甲醇、乙醇或异丙醇。在一个实例中,溶剂是MTBE。

[0101] 另一个方面包括根据包括在碱性条件下使式V化合物或其盐与 HCO_2R^4 ,其中 R^4 是任选地取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基,或其盐接触的方法来产生的式IV化合物或其盐。

[0102] 另一个实施方案包括式VI化合物:



[0104] 或其盐,其中:

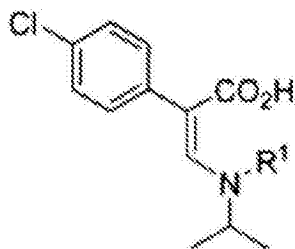
[0105] R^1 和 R^2 独立地为氢、 C_1 - C_{12} 烷基或氨基保护基;并且

[0106] R^5 是氢或任选地取代的 C_1 - C_{12} 烷基。

[0107] 在式VI的某些实施方案中, R^1 是氢或t-丁氧羰基; R^2 是 C_1 - C_{12} 烷基;并且 R^5 是氢或 C_1 - C_{12} 烷基。

[0108] 在式VI的某些实施方案中, R^1 是氢; R^2 是异丙基;并且 R^5 是氢或乙基。

[0109] 在某些实施方案中,式VI化合物包括式VIa化合物:

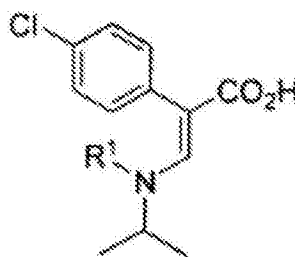


[0110]

VIa

[0111] 或其盐其中 R^1 是氢或氨基保护基。

[0112] 在某些实施方案中,式VI化合物包括式VIb化合物:



[0113]

VIb

[0114] 或其盐其中 R^1 是氢或氨基保护基。

[0115] 在某些实施方案中,式Va中的 R^1 是叔丁氧羰基。在某些实施方案中,式Va中的 R^1 是氢。

[0116] 在式I-III和VI的某些实施方案中, R^1 是氨基保护基。

[0117] 在式I-III和VI的某些实施方案中, R^2 是氨基保护基。在某些实施方案中, R^1 和 R^2 独立地为氨基保护基。在某些实施方案中, R^2 是Boc氨基保护基。在某些实施方案中, R^1 和 R^2 是Boc氨基保护基。

[0118] 在式I-III和VI的某些实施方案中, R^2 是 C_1 - C_{12} 烷基。在某些实施方案中, R^1 是氢并且 R^2 是 C_1 - C_{12} 烷基。

[0119] 在式I-III和VI的某些实施方案中, R^2 是异丙基。在某些实施方案中, R^1 是氢并且 R^2 是异丙基。在某些实施方案中, R^1 是氢并且 R^2 是氨基保护基。在某些实施方案中, R^1 是氢并且 R^2 是Boc氨基保护基。

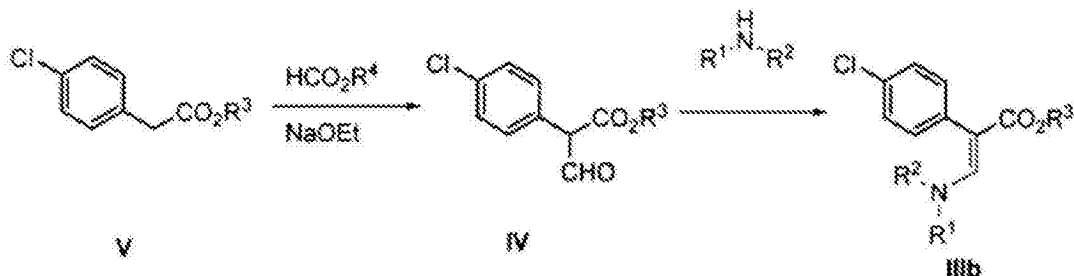
[0120] 在式I-III和VI的某些实施方案中, R^1 是叔-丁氧羰基并且 R^2 是异丙基。

[0121] 在式I-III和VI的某些实施方案中, R^1 和 R^2 是叔-丁氧羰基。

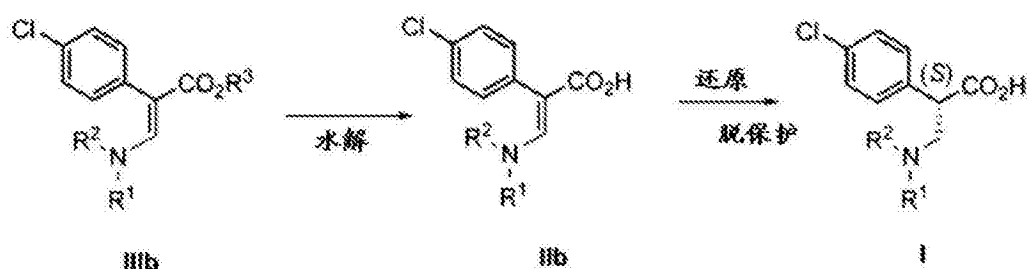
[0122] 在某些实施方案中,氨基保护基选自乙酰基、三氟乙酰基、邻苯二甲酰亚胺、苄基、三苯基甲基、亚苄基、对甲苯磺酰基、对甲氧基苄基、叔-丁氧羰基、9-芴甲氧羰基和苄氧羰基。

时,可进行胺的额外保护以形成受保护的式III化合物(例如,其中 R^1 或 R^2 独立地为氨基保护基,如Boc),随后将酯水解以形成式II化合物。式II化合物的不对称还原给出式I化合物。在 R^1 和/或 R^2 是氨基保护基,例如,Boc基团时,式I化合物的任选进一步脱保护产生式I化合物,其中 R^1 和/或 R^2 是氢。

[0130] 方案2



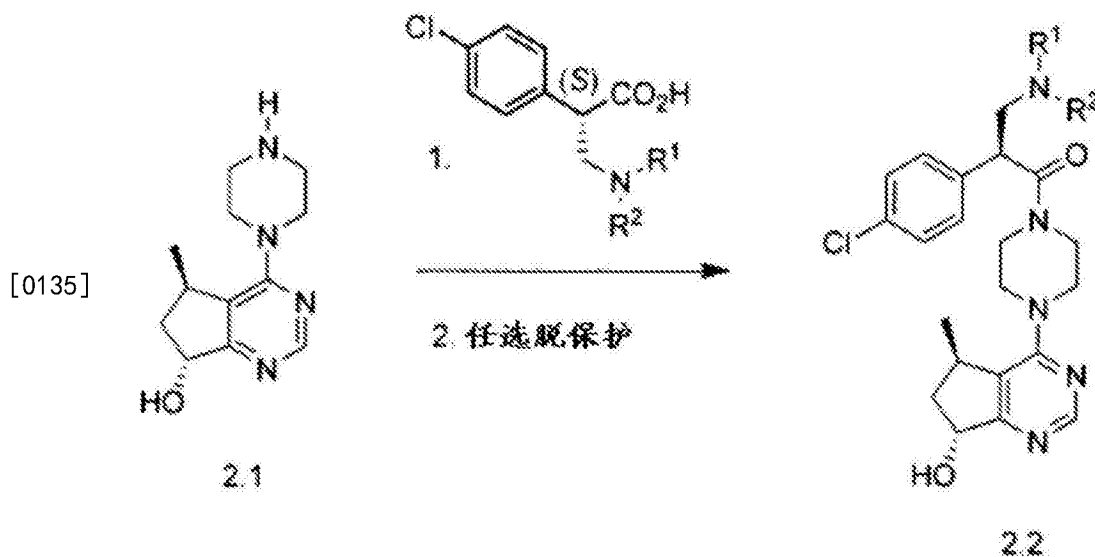
[0131]



[0132] 图2示出制备式I化合物的替代一般方法,其中使用化合物IIIb和IIb的(E)-异构体。

[0133] 另一个方面提供式I化合物作为制备药学活性化合物的中间体的用途,如2011年11月22日发布给Mitchell等人的美国专利号8,063,050中描述的AKT抑制剂。举例来说,如以下方案2中所示,式I化合物可用于制备(S)-2-(4-氯苯基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-3-(异丙氨基)丙-1-酮,如2011年11月22日发布的美国专利号8,063,050中描述,如例如实施例14中描述,其以引用方式并入本文。

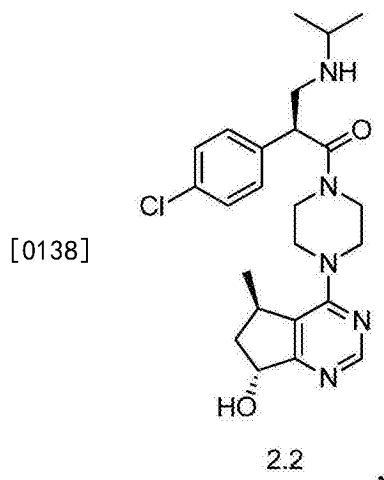
[0134] 方案2



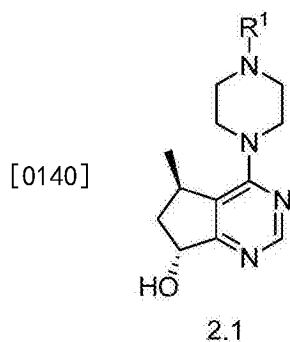
[0136] 方案2示出制备式2.2化合物的方法。如美国专利号8,063,050中描述来制备的化

合物式2.1可用式I化合物,例如其中R¹是异丙基并且R²是Boc,酰化以给出酰胺,然后任选如通过使例如Boc基团脱保护来官能化以给出式2.2化合物,如(S)-2-(4-氯苯基)-1-(4-((5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊[d]嘧啶-4-基)哌嗪-1-基)-3-(异丙氨基)丙-1-酮,其中R¹是异丙基并且R²是氢。

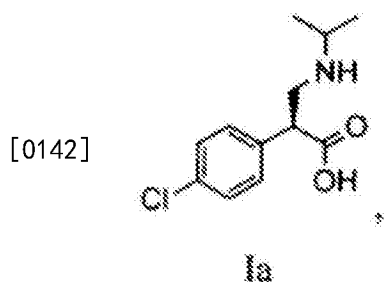
[0137] 另一个方面包括产生式2.2化合物或其盐的方法,



[0139] 包括使式2.1化合物或其盐,



[0141] 与式Ia化合物



[0143] 或其盐反应以形成式2.2化合物。

[0144] 另一个方面包括根据包括使式2.1化合物或其盐与式Ia化合物或其盐反应的方法来产生的式2.2化合物或其盐。

[0145] 包括如在本文中详述的化合物或其盐的组合物也由本发明涵盖。在一方面,提供包括式VI化合物或其盐的组合物。在一个具体变化中,组合物包括式VIa化合物的盐。在一个具体变化中,组合物包括式VIb化合物的盐。

实施例

[0146] 本发明可通过参考以下实施例来进一步理解,提供所述实施例是为了说明并且不意欲具有限制性。

[0147] 本文使用的缩略语如下:

[0148] AcOH:乙酸

[0149] Aq.:水性

[0150] DIPA:二异丙胺

[0151] DIPEA:二异丙基乙胺

[0152] MTBE:甲基叔丁基醚

[0153] MsDPEN:N-甲磺酰基-1,2-二苯基乙二胺

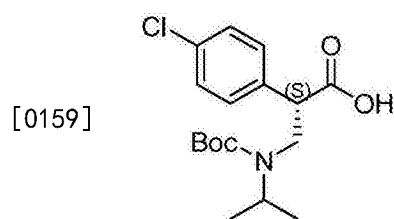
[0154] TsDACH:N-(对甲苯磺酰基)-1,2-二胺基环己烷

[0155] Dppp:1,3-双(二苯基膦)丙烷

[0156] PhME:甲苯

[0157] DBU:1,8-重氮二环[5,4,0]十一-7-烯

[0158] 实施例1



[0160] (S)-3-(叔-丁氧羰基(异丙基)氨基)-2-(4-氯苯基)丙酸

[0161] (E)-3-((叔-丁氧羰基)(异丙基)氨基)-2-(4-氯苯基)丙烯酸乙酯。向甲酸乙酯(123.9L,1538.9mol)于MTBE(189L)中的溶液添加4-氯代苯基乙酸乙酯(120kg,604.1mol)。混合物在15-30℃下搅拌30分钟,然后添加t-BuOK(136.8kg,1219.1mol)于MTBE(1215.8L)中的混合物,同时保持内部温度低于5℃。将混合物在0-10℃之间搅拌1.5h。反应混合物添加至盐酸水溶液(35%,560L H₂O中的99.8L),保持内部温度低于10℃。混合物在0-10℃之间搅拌30分钟直到观察到最终pH=2为止。将层分离并且有机层用25%NaCl溶液(496L)洗涤。将混合物冷却至-5℃,然后缓慢添加异丙胺(107.2L,1251.9mol)和AcOH(70.5L,1233.3mol),保持温度<10℃。混合物在0-10℃下搅拌3h,然后有机层用H₂O(760L)、15%Na₂CO₃水溶液(424L)洗涤,然后用25%NaCl水溶液(650L)洗涤。将水层分离并且DMF(443L)和DMAP(14.4kg,117.9mol)添加至有机溶液。然后,将混合物加热至60-65℃,随后慢添加(Boc)₂O(951.6L,4142mol)、DMF(228.6L)和三乙胺(263.0L,1821.8mol)历时24h。搅拌约6h之后,将混合物冷却至室温并且添加MTBE(1434L)、水(1010L)和10%柠檬酸水溶液(938L)。将水层分离并且混合物用25%NaCl水溶液(984L)洗涤。然后,有机层经由蒸馏浓缩至最小工作体积(约240L),同时保持温度低于50℃。然后,有机层在0-5℃下搅拌5h并且过滤。滤饼用庚烷(20.6L)洗涤并且干燥以提供呈白色固体形式的(E)-3-((叔-丁氧羰基)(异丙基)氨基)-2-(4-氯苯基)丙烯酸乙酯(148.55kg,经过三个步骤,产量为63%)。

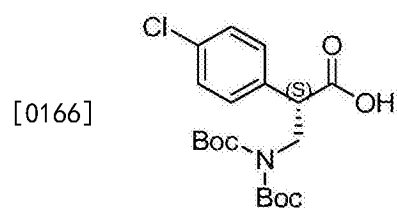
[0162] (E)-3-(叔-丁氧羰基(异丙基)氨基)-2-(4-氯苯基)丙烯酸。(E)-3-((叔-丁氧羰基

基)(异丙基)氨基)-2-(4-氯苯基)丙烯酸乙酯(133.5kg, 362.9mol)添加至在室温下搅拌的H₂O(252L)、NaOH(58.25kg, 1456mol)和EtOH(383.5L)的混合物。混合物加温至40-45℃历时2.5h直到透明溶液形成为止。混合物浓缩至最小工作体积,保持温度低于50℃。然后,混合物冷却至10-25℃并且添加HCl溶液(842L 2N HCl和11L 35% HCl)直到获得最终pH=2~4为止。将水层分离并且有机层用25% NaCl水溶液(810L)洗涤。添加正-庚烷,同时蒸馏以形成悬浮液。将产物收集并且用正-庚烷洗涤并且在40-45℃下干燥约10h以提供110.7kg (90.5%产量)的(E)-3-(叔-丁氧羰基(异丙基)氨基)-2-(4-氯苯基)丙烯酸通过HPLC分析,其具有99.9A%纯度。E-构型使用单晶x射线分析来证实(参见图1)。

[0163] (S)-3-(叔-丁氧羰基(异丙基)氨基)-2-(4-氯苯基)丙酸。向充分清洁的反应器中馈入(E)-3-(叔-丁氧羰基(异丙基)氨基)-2-(4-氯苯基)丙烯酸(33kg, 84.7mol)、EtOH(164.6L)、LiBF₄(0.462kg, 4.9mol)和[(S)-BINAPRuCl(苯)]Cl(0.043kg, 0.049mol)。将混合物脱气,然后在氢气(3.0-3.5MPa)下搅拌24-26h直到通过HPLC分析,IPC示出没有起始材料留下为止。

[0164] 将化合物(S)-3-(叔-丁氧羰基(异丙基)氨基)-2-(4-氯苯基)丙酸的溶液(在EtOH溶液中测定为约20%, 680kg EtOH中的138.7kg)在低于50℃下浓缩至139-277L,向其中添加EtOAc(999L)。混合物用25% NaCl水溶液(700L x 3)洗涤,然后有机层在低于50℃下浓缩至555-694L。向溶液添加二氧化硅硫酸醇(8.30kg)并且混合物在45-50℃下搅拌14h。冷却至10-30℃之后,将混合物过滤并且用EtOAc(40L)洗涤。滤液在低于50℃下浓缩至139L并且在连续蒸馏下逐份添加正-庚烷(485L x 2)以形成悬浮液。悬浮液在45-50℃下搅拌1.5h并且在-5至5℃下搅拌12-16h。产物通过过滤收集并且用正-庚烷(229L x 4)洗涤。滤饼在40-45℃下干燥10h以提供呈白色固体形式的化合物(S)-3-(叔-丁氧羰基(异丙基)氨基)-2-(4-氯苯基)丙酸(126.29kg, 91%产量并且>99% ee)。¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ7.33(s, 4H), 3.7-3.73(3H), 3.44(s, 1H), 1.44(s, 9H), 1.07-1.09(d, 3H), 0.96-0.98(d, 3H)。

[0165] 实施例2



[0167] (S)-3-((双-叔-丁氧羰基)氨基)-2-(4-氯苯基)丙酸

[0168] 2-(4-氯苯基)-3-氧代丙酸乙酯。在0℃下,向含有4-乙基2-(4-氯苯基)乙酸酯(100g, 0.51mol, 1.0当量)于MTBE(1.0L, 10vol)中的溶液的用氮气净化的烘箱干燥、圆底烧瓶中,分批添加t-BuOK(113.0g, 1.0mol, 2.0当量)。在0℃下将反应混合物搅拌15分钟,然后逐滴添加甲酸乙酯(101.7mL, 1.3mol, 2.5当量)。反应通过HPLC监测(IPC通过LCMS(m/z): [M]⁺示出226.9)。将反应混合物在0-10℃下搅拌3h,然后在冷2N HCl水溶液中中止。将有机相分离并且用盐水(3x 300mL)洗涤。有机相在减压下浓缩给出粗产物(91g, 81%产量),其呈异构体(2-(4-氯苯基)-3-氧代丙酸乙酯/2-(4-氯苯基)-3-羟基丙烯酸乙酯的约1:1混合物)和棕色油的未分配混合物形式。粗产物混合物直接用于下一个步骤而不进一步纯化。

[0169] 3-氨基-2-(4-氯苯基)丙烯酸乙酯。2-(4-氯苯基)-3-氧代丙酸乙酯/2-(4-氯苯

基)-3-羟基丙烯酸乙酯(50.0g, 0.22mol, 1.0当量)和甲酸铵(69.6g, 1.10mol, 5.0当量)于EtOH(500mL, 10vol)中的约1:1混合物在65℃下加热8h。反应通过HPLC来监测(IPC通过LCMS (m/z): [M]⁺示出225.9)。然后, 反应混合物在减压下浓缩至最小工作体积。混合物在冷水(200mL)与EtOAc(200mL)之间分溶。将有机相分离并且用饱和NaHCO₃水溶液(100mL)和盐水(3x 100mL)洗涤。有机物在无水Na₂SO₄上干燥、过滤并且浓缩以给出粗产物3-氨基-2-(4-氯苯基)丙烯酸乙酯(42g, 85%产量), 其呈E/Z异构体(约1:1)和棕色油的未分配混合物形式。粗产物直接用于下一个步骤而不进一步纯化。

[0170] (E)-3-((双-叔-丁氧羰基)氨基)-2-(4-氯苯基)丙烯酸乙酯。向3-氨基-2-(4-氯苯基)丙烯酸乙酯(63.7g, 0.28mol, 1.0当量)于DMF(382mL, 6vol)中的溶液馈入三乙胺(85.0g, 0.84mol, 3.0当量)和DMAP(6.8g, 0.056mol, 0.2当量)。将Boc₂O(305.6g, 1.4mol, 5.0当量)和DMF(255mL, 4vol)的溶液在65℃下逐滴添加至烧瓶历时1h, 并且所得反应混合物在65℃下保持约8h。然后, 反应混合物通过在室温下逐滴添加饱和NaHCO₃水溶液(130mL)来中止并且用EtOAc(260mL)萃取。有机物用盐水(3x 200mL)洗涤、干燥(Na₂SO₄)、过滤并且在减压下浓缩以提供呈棕色油形式的粗产物(E)-3-((双-叔-丁氧羰基)氨基)-2-(4-氯苯基)丙烯酸乙酯。经由色谱(1:20, EtOAc/石油醚)纯化给出呈黄色油形式的纯产物(63.7g, 53%产量)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃)δ: 7.62(s, 1H), 7.31(d, J=8.4Hz, 2H), 7.18(d, J=8.4Hz, 2H), 4.24(dd, J=7.2Hz和J=14.2Hz, 2H), 1.34(s, 18H), 1.28(t, J=6.8Hz, 3H); MS-ESI(m/z): [M+Na]⁺448.0。

[0171] 3-((双-叔-丁氧羰基)氨基)-2-(4-氯苯基)丙烯酸。将(E)-3-((双-叔-丁氧羰基)氨基)-2-(4-氯苯基)丙烯酸乙酯(73.4g, 0.172mol, 1.0当量)与NaOH(8.96g, 0.224mol, 1.3当量)一起在THF/MeOH/H₂O(以体积计1:1:1, 734mL, 10vol)中搅拌10h, 然后将2N HCl水溶液添加至烧瓶中直到pH=7以使反应中止。有机溶剂通过真空蒸馏来去除, 并且产物通过过滤收集。在石油醚(146mL, 2vol)中湿磨之后, 获得呈白色粉末形式的3-((双-叔-丁氧羰基)氨基)-2-(4-氯苯基)丙烯酸(48.0g, 70%产量)。¹H NMR(400MHz, CD₃CN)δ: 7.54(s, 1H), 7.37(d, J=8.0Hz, 2H), 7.17(d, J=8.0Hz, 2H), 1.31(s, 18H); MS-ESI(m/z): [M+Na]⁺420.0。

[0172] (S)-3-((双-叔-丁氧羰基)氨基)-2-(4-氯苯基)丙酸。在氮气氛下, 向LiBF₄(4.67g, 0.05mol, 1.0当量)和3-((双-叔-丁氧羰基)氨基)-2-(4-氯苯基)丙烯酸5(20g, 0.05mol, 1当量)于乙醇(400mL, 20vol)中的悬浮液, 添加催化剂[(S)-BINAP-RuCl(苯)]Cl(0.44g, 0.0005mol, 0.01当量)。真空除气和氢气净化三次之后, 反应混合物在55℃下在氢气氛(50psi)下搅拌24h并且经由硅藻土过滤以去除金属催化剂。滤液在减压下浓缩至干以提供呈灰白色固体形式纯产物(S)-3-((双-叔-丁氧羰基)氨基)-2-(4-氯苯基)丙酸(20.1g, >99%产量和95.9% ee)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃)δ: 7.30(s, 4H), 3.75~3.73(m, 3H), 1.41(s, 18H); MS-ESI(m/z): [M+Na]⁺422.0。

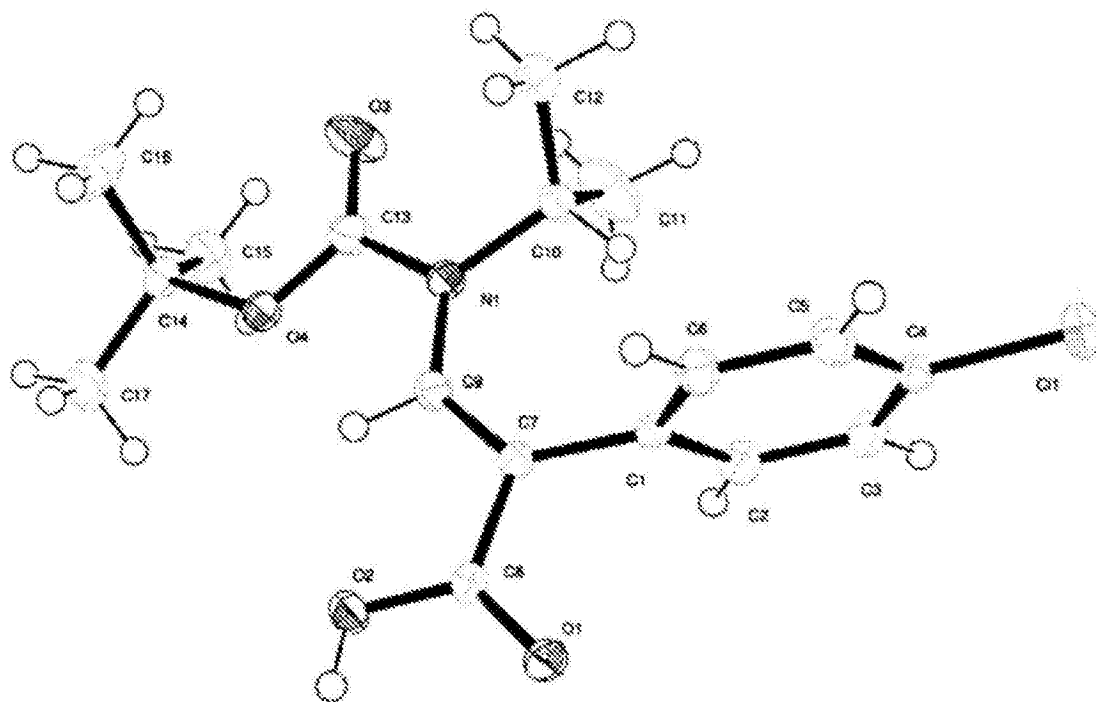


图1